FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1909 — THÈSE — N° _

POUR

le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue le Jeudi 24 Juin 1909, à 1 heure

PAR

De ROCCA SERRA (Camille-Charles-Eugène-Joseph-Roch)

Né à Zicavo (Corse), le 16 Août 1880

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION

à l'Étude de la Valeur Thérapeutique du Tannate de Quinine

Président : M. DEBOVE, professeur.

Juges : MM. CHAUFFARD, professeur. — F. BESANÇON, CASTAIGNE, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement Médical.

PARIS

H. CHACORNAC et M. DOUTAUT, ÉDITEURS

9, Rue de l'Éperon, 9

1909

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchement	PINARD BAR RIBEMONT DES SAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY.	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BALTHAZARD	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BRANCA	DUVAL Pierre	LENORMANT	PROUST
BESANÇON Fern.	GOSSET	LŒPER	RENON
BRINDEAU	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BROCA André	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
BRUMPT	JEANSELME	MARION	SICARD
CARNOT	JOUSSET André	MORESTIN	ZIMMERN
CASTAIGNE	LABBÉ Marcel	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	
CUNÉO	LAUNOIS	NOBÉCOURT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBOVE

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Paris

Professeur de Clinique médicale

Médecin de l'Hôpital Beaujon

Commandeur de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

INTRODUCTION

Malgré que les récentes découvertes sur le rôle des anophèles dans la transmission du paludisme, aient donné une base rationnelle et sûre à la *protection individuelle par les moyens mécaniques*, malgré que les connaissances exactes que nous avons sur le mode de reproduction, et les habitudes de vie des moustiques aient permis d'envisager la *Prophylaxie générale* d'une façon plus pratique qu'il y a seulement dix ans, la *Prophylaxie médicamenteuse* est encore le mode de défense le plus simple et, somme toute, le plus efficace dont nous puissions disposer.

Elle seule permet, de novembre à avril, de détruire les hématozoaires alors qu'ils sommeillent dans le sang des paludéens, et si un foyer d'infection malarienne, échappant à la cure préépidémique, vient à se déclarer, la quinine, judicieusement employée, nous donnera seule la possibilité de soigner les individus atteints et partant d'enrayer la propagation de la terrible endémie.

Une seule catégorie d'individus, et pourtant la plus nombreuse et la plus intéressante, ne pouvait qu'imparfaitement bénéficier de l'action spécifique des sels de quinine. Les enfants, en effet, ne les acceptent qu'avec une très grande répugnance, à cause de leur amertume. Les ca-

chets, les comprimés, ne sauraient être d'un grand secours chez eux et tous les subterfuges usités pour masquer la saveur désagréable du médicament ne parviennent que rarement à vaincre la résistance des jeunes sujets.

Or, le paludisme est une maladie de tous les âges, mais les enfants et les jeunes gens présentent une prédisposition marquée (Laveran). De Brun, à *Beyrouth*, a noté, sur 2073 sujets atteints de fièvres palustres, 1065 enfants au-dessous de huit ans. Koch a montré également que, dans les localités palustres, on trouve fréquemment des hématozoaires dans le sang des enfants ; à *Batavia*, sur 189 enfants examinés, 43 avaient du plasmodium dans le sang, soit 28 % ; pour les enfants au-dessous d'un an, la proportion s'élevait à 41 %.

En 1907, MM. Mercanti et Pasquini ont noté 55,5 % d'enfants atteints de paludisme et 35,15 % d'adultes. Comme toujours, écrit notre excellent ami M. le docteur Tanret, qui fit, en 1905, un voyage d'études en Corse, les enfants fournissent une grande morbidité palustre. Les deux seuls cas de *paludisme récent* que j'ai vus au fort d'*Aleria* (Corse), ont été observés chez des enfants de moins de 4 ans. A *Casabianda*, 2 cas aussi chez un enfant de 18 mois, et une fillette de 3 ans et demi. A *Caterragio*, quatre cas récents chez des enfants de 9 mois à 6 ans. Un cas à la gare d'*Aleria* chez un bébé de huit mois, un autre à *San Giuliano* chez un enfant de douze ans (1). Sur 45 cas

(1) Ces constatations tirent toute leur importance de la faible densité de la population dans ces régions désolées.

de Malaria suivis de mort, de juin 1893 à juin 1895, dans l'hôpital de *Georgton* (British Guyana), on trouve 31 enfants au-dessous de 13 ans et seulement 3 adultes au-dessus de 21 ans. « Il ne saurait être contesté que dans les régions palustres, le plus fort pourcentage est fourni par les enfants » (Gioseffi).

En outre, chez l'enfant, le paludisme a une tendance à prendre l'allure chronique d'emblée : « La fièvre n'est pas rare, mais elle n'a pas les types réguliers et de diagnostic facile qu'elle affecte d'ordinaire chez l'adulte » (Laveran). Aussi, l'affection passe-t-elle souvent inaperçue, et le petit malade, non soigné, s'achemine progressivement vers la cachexie palustre, tout en constituant, pour son entourage un danger permanent.

Pour l'individu, pour la collectivité, le traitement de la malaria infantile se pose comme un problème dont la solution est d'une urgence extrême.

La quinine est, heureusement, un spécifique d'une efficacité indiscutable ; grâce à une sage législation, à l'abondante diffusion de la « quinine d'Etat », l'Italie est parvenue à abaisser la mortalité annuelle, par malaria, de 15.865 en 1900, à 4.160 en 1907.

Mais tandis qu'avant que l'usage de la quinine ne fût aussi répandu, la mortalité infantile n'atteignait que 5 % de la mortalité annuelle par malaria, elle s'élève actuellement au taux effrayant de 50 % (Raseri).

La diminution de la mortalité s'est donc opérée au bénéfice presque exclusif des adultes ! ! !

Aussi, dès 1904, sous les auspices du professeur Celli, MM. les docteurs Martinotti et Castellini, de la Pharmacie centrale militaire de Turin, se sont-ils efforcés de trouver une formule qui permît d'administrer avec facilité la quinine aux enfants. Après de multiples essais, ils ont écarté, pour des raisons diverses, l'euquinine, la quinine anhydre ou hydratée, les tartrate, pirophosphate, stearate et anisate de quinine. Le tannate de quinine, préparé par le procédé de Regnault, incorporé à un véhicule à base de sucre et cacao, leur a permis d'obtenir une préparation complètement dépourvue d'amertume et très facilement acceptée des enfants.

Nous allons essayer, dans ce modeste travail, d'exposer aussi exactement que possible les travaux de laboratoire et les observations cliniques destinés à contrôler la valeur thérapeutique du tannate de quinine.

***

Mais avant d'aborder cette étude, qu'il nous soit permis d'adresser l'expression de notre profonde gratitude à nos maîtres des hôpitaux pour les excellents conseils et les excellentes leçons qu'ils n'ont cessé de nous prodiguer.

Que Monsieur le professeur Debove veuille bien recevoir nos plus respectueux remerciements, pour la bienveillance dont il a usé envers nous pendant les deux années que nous avons passées dans son service, comme étudiant et comme externe, et pour l'insigne honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Que M. le Dr Routier, Chirurgien de l'hôpital Necker, M. le Dr Lenoir, Médecin de l'hôpital St-Antoine, M. le Dr Cunéo, Agrégé à la Faculté, M. le Dr Villemin, Chirurgien de l'hôpital Bretonneau, M. le Dr Lepage, Agrégé à la Faculté, Accoucheur de la Maternité de l'Hôpital Boucicaut, MM. les Drs Sainton et Ferrand, anciens Chefs de Clinique à la Faculté, reçoivent ici le souvenir reconnaissant de leur ancien élève.

M. le Dr Chéron, ancien Chef de clinique de la Faculté, a bien voulu nous prodiguer ses conseils éclairés, dès le seuil de nos études médicales. Nous tenons à lui en témoigner notre gratitude infinie.

HISTORIQUE

Trois dates se détachent dans l'histoire des applications thérapeutiques du tannate de quinine : 1852, 1872, 1904-05.

Aux deux premières correspondent des discussions dont le tannate de quinine fut l'objet à l'Académie de Médecine de Paris, la troisième ouvre l'ère des recherches modernes.

Le tannate de quinine fut préparé par Berzélius en 1830. Il estimait que quoique l'écorce de quinquina dût son efficacité à la quinine qu'elle contenait, le tannin qui l'accompagne ne devait pas être sans contribuer à son action et que de leur combinaison pouvait résulter un produit utile. Renauder, de Stockholm, fut le premier à l'employer et son exemple fut, paraît-il, largement suivi en Grèce.

En 1851, Barreswill en étudie les propriétés thérapeutiques, et communique les résultats qu'il a obtenus à l'Académie de Médecine de Paris. Il avait préalablement consulté Caventou et Mialhe, qui l'avaient engagé à ne donner aucune suite à son projet. « La première des propriétés d'un fébrifuge, dit Mialhe, doit être une grande

solubilité, gage d'une prompte absorption, « Corpora non agunt nisi soluta ». Les résultats obtenus par Barreswill étaient dus, pour lui, à la grande efficacité de la quinine qui agit même à doses très faibles.

A la suite de cette communication, l'Académie nomma une commission composée d'Orfila, Bussy et Bouvier. A la séance du 17 février 1852, elle déposa son rapport dont nous reproduisons les conclusions :

1° Le tannate de quinine est un antipériodique ;

2° A égalité de poids, il semble posséder la même efficacité que le sulfate de quinine pour guérir les fièvres ;

3° Il présente très peu d'amertume, ce qui permet de l'administrer aux personnes délicates et aux enfants ;

4° Il ne met pas à l'abri des récidives ;

5° Les observations cliniques tendent à prouver qu'il exerce moins d'action que le sulfate de quinine sur les voies digestives et le système nerveux.

A la même époque, Viale Prelia, professeur de clinique à Rome écrit : « Commodius delicatis quibuscumque et pueris ministrari quæat. Nullam ventriculo hostilem exerit vim, nullamque intestinis ; nervosum servat systema ; nec auribus sussurum, nec illum ebrietatis commovet statum quæ omnia sulphatifure hibuenda sunt. Diarrheam haud excitat, quin imo compescit. Quare in febres huic symptomati complicatas pharmacum ducendum est opportunissimum ».

Puis, le tannate de quinine est généralement délaissé. Figarelli, Rughini lui consacrent quelques lignes et

Souberain note que l'on peut délayer le sulfate de quinine dans du café afin d'en masquer l'amertume. L'activité du médicament diminue, car il précipite sous forme de tannate de quinine. A son avis, ce procédé est surtout recommandable pour les formes légères et chez les *enfants*.

Trousseau et Pidoux, qui donnaient aussi la quinine dans le café, n'employaient-ils pas le tannate de quinine ?

Et tandis que Deschamps, en 1868, déclare « qu'il n'est plus employé », Galligo en Italie continue à l'utiliser.

Ruspini reconnaît que « par suite de sa lente absorption, on ne devra l'employer que lorsqu'un effet rapide n'est pas indispensable. Il est indiqué chez les *enfants* et les personnes qui présentent de l'intolérance pour les autres sels de quinine ».

En 1872, le rapport d'Herard, au sujet d'un mémoire présenté pour le prix Barbier, et dont l'auteur prétendait avoir guéri 500 cholériques, grâce au tannate de quinine, souleva à nouveau de vives polémiques au sein de l'Académie de Médecine.

Briquet déclare : « que le tannate de quinine est l'une des préparations de quinquina les plus insolubles et par conséquent incapable d'exercer une action quinique. *Il doit être rejeté* ». « Je me range tout à fait à l'opinion qui vient d'être développée par M. Briquet », dit Chauffard. Herard et Mialhe sont du même avis. Boudet ajoute : « J'ai peine à croire qu'on ait pu songer à employer le tannate quand on a à sa disposition le sulfate de quinine. Le tannate est un *sel inerte*. Non seulement le tannin rend la qui-

nine insoluble, mais perd même à ce mélange les avantages du tannin ; car celui-ci est, de son côté, neutralisé et paralysé par cette combinaison. *Il serait désirable que le rapporteur veuille bien introduire dans son rapport réservé à la publicité, les réserves qui viennent d'être faites au sujet du tannate de quinine* ». (Séance du 23 janvier 1872.)

A la séance du 30 janvier 1872, Mialhe présente une note sur la valeur thérapeutique des sels de quinine. Nous en extrayons quelques passages : « la combinaison de l'acide tannique et de la quinine est sans contredit, au point de vue médical, l'association la plus fâcheuse qui se puisse imaginer. *Le tannin est l'antidote de la quinine* ».

« C'est un détestable médicament, ajoute Mialhe, mais il n'est pas *complètement inactif* ».

A la séance du 6 février, Vulpian annonce qu'il a donné du tannate de quinine à trois de ses malades et qu'il a constaté la présence de la quinine dans leurs urines. L'un d'eux, atteint d'entérite chronique, a même vu son état s'améliorer.

Bricquet revient à la charge dans la séance du 20 février 1872 et déclare « que quelle que soit la dose employée, le tannate ne produit aucun effet physiologique ».

La discussion continue encore pendant deux séances. Le 27 février, Herard lit une note de Lambron qui se croit en droit d'affirmer d'après son expérience personnelle que : « le tannate de quinine coupe parfaitement bien les fièvres intermittentes ; à doses doubles, il donne les mêmes résultats que le sulfate de quinine. Comme son action est moins

rapide, il vaut mieux recourir au sulfate en cas de *pernicio-sité.*

Le tannate fatigue moins l'estomac.

Son action peut être continuée pendant longtemps et c'est une condition essentielle pour obtenir la guérison des *fièvres rebelles.*

Il est à préférer au sulfate en cas de diarrhée.

Enfin, il agit très bien contre les sueurs, qu'elles suivent les accès palustres ou qu'elles se produisent chez les phtisiques ».

Malgré les communications de Colin et Listach, Bricquet prétend, à la séance du 12 mars, « que le tannate ne peut être absorbé, que les observations de Lambron relatent des cas de guérison spontanée et que ce médicament à composition variable, infidèle, sans action spéciale, est inutile et constitue une surcharge sans but en thérapeutique. »

Quoique à la séance du 9 décembre 1875, Regnault eût indiqué un mode de préparation permettant d'obtenir un sel de composition définie, titrant 20,6 % d'alcaloïde, le tannate tardera à se relever de cette condamnation.

Quelques auteurs lui consacrent cependant leurs travaux. Deroures (*Tannate de quinine dans l'albuminurie chronique*, 1873) ; Demay (*Tannate de quinine contre les sueurs des phtisiques*, *th.* 1873) ; Yvon (*Traité de l'art de formuler*, 1879) ; Combouleris (*Manuel pratique de thérapeutique et matière médicale*, 1880) ; Husemann, Bing, re-

connaissent qu'il peut rendre des services et plus spécialement chez *les enfants*.

D'après d'Espine et Picot (*Manuel pratique des maladies de l'enfance*, VIe édition, Paris, 1889), les enfants le prendraient facilement à cause de son insipidité. Josias (*Thérapeutique infantile*, Paris, 1896) le recommande dans la coqueluche et Unger (*Manuel de Pédiatrie*, 1896) affirme qu'il est préféré par beaucoup d'auteurs en raison de son goût plus agréable. Cependant Comby (*Les médicaments chez les enfants*, 1905) n'en fait pas mention. Par contre, Stockvis (*Leçons de pharmacothérapie*, t. III, 1905) considère le tannate de quinine comme un excellent fébrifuge, très indiqué chez les enfants, grâce à son insipidité et d'administration facile même en cas d'idiosyncrasie pour la quinine.

Mais nous voici arrivés, par l'ordre chronologique des faits, à l'année 1905, qui, nous l'avons dit en tête de ce chapitre, ouvre l'ère des recherches modernes et qui verra éclore les travaux des Martinetti, Flamini, Modighani, Gaglio, Mazzitelli, Cuvello, Concetti, Celli, etc.

D'ardentes controverses vont surgir. Les nombreuses expériences de laboratoire, les multiples observations cliniques dont nous donnons un aperçu dans les deux chapitres suivants nous permettront, nous l'espérons du moins, de formuler quelques conclusions pratiques.

PREMIÈRE PARTIE

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — CARACTÈRES CHIMIQUES ET ACTION PHYSIOLOGIQUE

CHAPITRE Ier

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Poudre amorphe légèrement jaune, le tannate de quinine est très peu soluble dans l'eau à la température ordinaire (2.000 grammes d'eau, dissolvent à peine un gramme) ; à la température de 37°, celle du corps humain, sa solubilité serait appréciable (Regnault). Sa saveur — fonction de sa solubilisation — serait nulle si le tannate était absolument neutre ou basique. Elle est styptico-astringente, légèrement amère, avec les sels du commerce qui contiennent tous une quantité de tannin supérieure à celle qui serait strictement nécessaire

à la combinaison (Martinotti). Cet excès de tannin, tout en diminuant la teneur en alcaloïde, augmente la solubilité du tannate de quinine, rend les lavages très difficiles et contribue à conserver au produit son léger degré d'amertume. C'est, croyons-nous, le défaut du tannate de quinine vendu en France, et qui n'a certainement pas l'insipidité que l'on reconnaît en Italie au produit préparé par MM. Martinotti et Castellini.

CHAPITRE II

CARACTÈRES CHIMIQUES. — Théoriquement, on peut considérer qu'il existe trois tannates, quoique en réalité la série soit plus longue (MARTINOTTI) :

1° *Un tannate acide*, qui serait constitué par le tannate que l'on trouve dans le commerce en France et ailleurs, et dont l'usage, pour les raisons indiquées plus haut, offre de nombreux inconvénients.

2° *Un tannate neutre*, dans lequel la quinine, fonctionnant comme base d'acide, se combinerait à deux molécules de tannin.

$$C^{20}H^{24}Az^2O^2\ (C^{10}H^{11}O^9)^2 = 1042.$$

3° *Un tannate basique*, de formule :

$$C^{20}H^{24}Az^2O^2—C^{10}H^{14}O^9 = 657{,}35$$

que le Dr MARTINOTTI n'est pas parvenu à préparer. Le sel qu'il emploie pour la préparation des chocolatines est un tannate neutre légèrement basique, contenant 38 % de quinine anhydre et 62 % de tannin ; sa formule serait très approximativement celle d'un sesqui-tannate :

$$(C^{20}H^{24}Az^2O^2)^2\ (C^{10}H^{24}O^9)^3 = 1646.70$$

titrant théoriquement :

39,52 % de quinine anhydre ;
60,48 % de tannin.

100,00

Son *mode de préparation*, dérivé du procédé de Regnault, lui permet d'obtenir, tout en partant de solutions aqueuses, un sel de composition constante et très riche en alcaloïde.

Dans un récipient de 100 litres de contenance, on verse une solution aqueuse de bisulfate de quinine et une solution également aqueuse de tannin, on agite et on produit la formation et la précipitation du tannate de quinine, en ajoutant des solutions étendues d'hydrates ou mieux de carbonates et bicarbonates alcalins ; à 100° le précipité est complètement déposé. On filtre, après lavage. On obtient un sel blanc tirant légèrement sur le jaune paille. Ce procédé donne 2 kilogrammes de tannate de quinine, par quart d'heure de manipulation.

En variant les proportions respectives des éléments en présence, on obtient des sels à teneur en alcaloïde plus ou moins élevée.

D'après M. le Dr Martinotti, et en Italie, l'on partage généralement son opinion, son sesquitannate répondrait à toutes les indications par son taux de quinine et son absolue insipidité.

Le professeur Beginelli prépare une série de tannates plus ou moins riches en quinine en partant de solutions éthérées ou alcooliques de tannin et de quinine pure.

Le Dr Guilio Nardelli (*Osservazioni cliniche sul tan-*

nato di chinina Roma 1908. In atti, T. IX) a montré en traitant deux groupes de malades par les tannates du Dr Martinotti et du professeur Beginelli, qu'à doses égales d'alcaloïde, les produits obtenus par les deux modes de préparations étaient doués d'une égale valeur thérapeutique.

CHAPITRE III

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Nous nous bornerons à étudier plus spécialement ce qui a trait au tannate de quinine et à noter les faits qui paraissent acquis depuis les travaux de Flamini, Modigliani, etc.

Absorption et élimination. — Nous avons déjà montré que tous les adversaires du tannate de quinine se basaient sur son insolubilité pour affirmer qu'il ne saurait être absorbé, en raison du vieil aphorisme : « Corpora non agunt nisi soluta ». Et tout dernièrement, le conseil supérieur de santé du royaume d'Italie, composé des professeurs Spica, Maggiora et Zagari, décidait que l'emploi des tablettes au tannate de quinine était à rejeter parce que le tannate est un des sels les plus insolubles dans l'eau et que le suc gastrique ne l'attaquait que très difficilement.

Or, l'absorption du tannate de quinine était amplement prouvée par ses effets thérapeutiques constatés par maints auteurs, par le passage de la quinine dans l'urine, où elle avait été maintes fois décelée. Depuis de longues années, Kerner avait donné l'échelle d'élimination des

différents sels de quinine y compris le tannate de quinine, et montré que l'élimination du tannate commencée après trois heures se continue jusqu'après la soixante-douzième heure. Flamini, en 1905, précise ces données, et montre le taux de l'élimination quotidienne :

A un enfant de sept ans, il donne un cachet de 2 grammes de tannate de quinine, soit 0,64 centig. de quinine anhydre.

Le 1er jour, l'enfant élimine 0 gr. 18 de quinine anhydre, soit 28 % ;

Le deuxième jour, 0 gr. 028 de quinine anhydre, soit 4,37 %.

Le troisième jour, 0 gr. 010 de quinine anhydre, soit 1,56 % ;

Soit en tout : 34 %.

Le deuxième enfant, également âgé de 7 ans, prend 2 gr. de tannate de quinine et élimine, en quinine anhydre :

Le 1er jour :	0 gr. 206	=	32,2 % ;
Le 2e jour :	0 gr. 068	=	10,6 % ;
Le 3e jour :	0 gr. 032	=	5 %
	0 gr. 306	=	48 %.

Le troisième enfant, âgé de six ans, avec la même dose, élimine dans les trois jours 0 gr. 286 ou 45 %.

Dans les fèces on constate de 8 à 12 % de quinine.

L'élimination par les urines atteint en moyenne 29,2 % le premier jour, 10,8 % le second, et 2,52 % le troisième jour, soit au total 42 %.

Or, Mariani trouve dans l'urine, avec le bichlorhydrate de quinine 36,28 %, le sulfate basique 45 % de la dose de

quinine ingérée. L'absorption du tannate ne serait donc pas inférieure à celle des sels plus solubles. Restait à élucider le mécanisme de cette absorption.

Les recherches de Flamini ont montré que le rôle du suc gastrique, avec sa faible teneur en acide chlorhydrique était insignifiant. La décomposition du tannate de quinine est l'œuvre de la bile, du suc pancréatique et accessoirement du suc intestinal. Si on ajoute à 100 centimètres cubes de bile 0 gr. 50 centigrammes de tannate de quinine et que l'on maintienne le mélange pendant deux heures à 37°, on constate que 60 % du tannate sont dissous, tandis que 17 % sont décomposés.

La quinine basique précipitée peut être reçue sur un filtre. La partie dissoute passe à l'état de glychocolate et taurocholate de quinine que la bile en excès maintient en solution. La quinine précipitée est vraisemblablement transformée en carbonates et albuminates et solubilisée par Co^2 en excès.

D'autre part, on verse dans 20 centimètres cubes de suc pancréatique 0 gr. 50 cent. de tannate de quinine.

On agite soigneusement le mélange et on le maintient pendant 24 heures à 37°. 0 gr. 145 de tannate de quinine sont décomposés et donnent principalement de la quinine basique que l'on peut isoler par filtration.

Le suc intestinal, par suite de sa faible minéralisation, exerce une action moins appréciable quoique réelle.

Ces différentes réactions sont certainement très lentes à se produire, ainsi qu'en témoigne d'ailleurs la longue durée de

l'élimination. De petites doses pénètrent régulièrement dans le courant circulatoire, et l'on conçoit facilement que la limite de tolérance de l'organisme soit rarement dépassée, condition on ne peut plus favorable pour un traitement préventif. Si l'on veut bien considérer, en outre, que dans le cas habituel d'un traitement quotidien, le sujet est toujours sous l'action de trois doses, il sera facile de comprendre que le troisième jour la quantité de quinine en circulation sera égale au double de la dose ingérée ce même jour. Le tannate de quinine pourra donc agir utilement même contre le paludisme aigu, les accès pernicieux étant naturellement exceptés, en raison de l'imminence du danger.

Toxicité. — Le tannate est le sel de quinine le moins toxique. Le professeur Gaglio a pu faire ingérer à des chiens de petite taille 10 grammes de tannate en 24 heures sans accidents sérieux, alors que la dose de 1 gramme de sulfate est souvent mortelle pour les chiens même de poids très élevé. La grande tolérance de l'organisme à l'égard du tannate, signalée par tous les auteurs, offre d'autant plus d'intérêt que les enfants, pour qui ce produit est plus spécialement indiqué, réagissent souvent d'une façon excessive à la quinine.

Action sur le tube digestif. — Ainsi que nous l'avons vu au chapitre historique, de tout temps on a reconnu que le tannate avait une très faible action sur le tube digestif, et que c'était le sel de quinine le mieux supporté. Le Dr Mazzacuva (Reggio de Calabre) put l'admi-

nistrer sans provoquer de vomissements à des enfants de trois, quatre et six ans qui vomissaient l'euquinine. Le Dr Giulio Mardelli relate une observation analogue. Bien que nous présentions une intolérance très marquée pour les sels habituels de quinine nous avons pu, pendant huit jours, absorber des doses quotidiennnes de 1 gramme et même 1 gr. 50 de tannate en cachets, et pendant huit autres jours, des doses égales sous forme de chocolatines. A aucun moment, nous n'éprouvâmes le plus léger malaise, alors qu'en juillet et août 1908 nous avions vainement essayé — nous trouvant dans une localité palustre (à Porto-Vecchio, Corse) — de suivre un traitement préventif. Une dose quotidienne de 0 gr. 20 centig. de chlorhydrate de quinine nous causa des troubles assez intenses pour nous obliger à suspendre complètement la médication. Deux de nos amis voulurent bien, pendant le même laps de temps, prendre du tannate de quinine aux mêmes doses que nous et n'en furent nullement incommodés. »

Action sur le système nerveux et circulatoire. — De l'avis unanime, les troubles nerveux même légers, tels que bourdonnement de tête, céphalées, etc., sont excessivement rares. Nous n'avons trouvé qu'une observation relatant des accidents sérieux. Il s'agissait, il est vrai, d'un enfant qui présentait une intolérance absolue, non seulement pour les sels de quinine, mais même pour la décoction de quinquina (si anodine généralement).

Sur 1426 observations déjà publiées en 1907 de malades

traités par le tannate de quinine, on n'avait constaté aucun cas d'hémoglobinurie. Le tannate de quinine exercerait-il une action anti-hémolytique... ? Les observations cliniques tendraient d'autant plus à le prouver que des hémoglobinuries — *de quinine* — traitées par le tannate de quinine, ont guéri en assez grand nombre déjà.

DEUXIÈME PARTIE

EFFETS THÉRAPEUTIQUES

Nous étudierons successivement la *Posologie*, la *valeur prophylactique* et la *valeur thérapeutique* du tannate de quinine chez les enfants plus spécialement. Nous traiterons ensuite brièvement de ses indications chez les *adultes* et dans le cas d'*hémoglobinurie palustre*.

CHAPITRE Ier

POSOLOGIE. — Le tannate de quinine forme la base des *cioccolattini* ou *chocolatines*, dont la vogue, très grande en Italie dès le début, semble s'affirmer actuellement de plus en plus. Des maisons allemandes et anglaises ont lancé

des préparations analogues, mais leur succès semble avoir été beaucoup plus restreint.

Les *cioccolattini* furent préparés en 1904 par le Dr Martinotti, du Laboratoire de la Pharmacie centrale militaire de Turin. L'excipient est constitué par 25 % de cacao, préalablement dégraissé et 75 % de sucre. On incorpore à 5 grammes de ce mélange, 1 gramme environ de tannate de quinine, ou plus exactement une quantité de tannate correspondant à 0 gr. 32 centig. de quinine.

On donne à la masse totale la forme de tablettes qu'une légère incisure transversale permet de rompre en deux parties égales avec la plus grande facilité, si l'on ne veut administrer que la moitié de la dose, soit 0 gr. 16 centigr. Enveloppées dans du papier argenté, les tablettes sont rangées, par groupe de dix, dans des boîtes étanches. Chaque boîte contient une notice due au professeur Concetti, réglementant le mode d'emploi. Nous la reproduisons : « Chaque chocolatine contient 1 gramme de tannate de quinine, correspondant à 0 gr. 32 de quinine. C'est une préparation plus spécialement à l'usage des enfants. On peut les administrer en nature ou délayées dans une cuillerée de lait ou d'eau (s'il s'agit de nourrissons). On les donnera chaque jour *pendant les périodes d'apyrexie*, à raison d'une ou d'une demie et *quelques heures avant le début de l'accès à venir*. On donnera suivant l'âge :

1° A titre préventif :

De 0 à 1 an... 1/2

De 1 à 3 ans.. 1/2
De 3 à 6 ans.. 1
De 6 à 10 ans. 1

2° Comme traitement :

De 0 à 1 an... 1 ou 1 1/2
De 1 à 3 ans.. 2
De 3 à 6 ans.. 3
De 6 à 10 ans. 4.

Si l'on parvient à éviter deux ou trois accès, on réduira la dose quotidienne d'une demie ou d'une chocolatine entière tous les trois ou quatre jours afin de revenir aux doses prophylactiques que l'on continuera pendant deux ou trois semaines. »

Nous n'avons pu, à notre grand regret, nous procurer de vrais *cioccolattini*, mais nous avons demandé à deux pharmaciens d'exécuter la formule du Dr Martinotti. Les tablettes qu'ils nous ont livrées n'ont certainement pas le fini de préparation des vrais *cioccolattini*, mais sont cependant d'une saveur agréable, telle que toutes les personnes à qui nous les avons offertes les ont prises facilement et sans dégoût aucun. Une petite fillette de 18 mois s'en est montrée très friande et nous en a demandé spontanément à plusieurs reprises.

D'ailleurs, en Italie, tous les auteurs se plaisent à déclarer que les enfants les prennent aussi facilement que s'il s'agissait de *bonbons*.

Les chocolatines ne furent pas acceptées par tout le corps médical d'Italie avec une même faveur.

La Commission du Conseil supérieur de santé, composée des professeurs Spica, Maggiora et Zagari déclara en effet que :

« La présence du cacao retarde l'absorption, déjà bien lente, du tannate de quinine et favorise l'altération des cioccolattini au contact de l'air ».

Flamini réfuta la première partie de cette objection. Les enfants auxquels il avait donné du tannate de quinine en cachets, avaient éliminé, nous l'avons vu, 29,2 % de quinine le 1er jour, 10,08 % le second, 2,52 % le troisième, soit au total 41,80 %. Il donne aux mêmes enfants des doses égales de tannate sous forme de cioccolattini et il trouve dans l'urine 22,2 % de quinine le 1er jour, 14,53 % le second, et 1,90 % le troisième, soit 40 %. L'élimination plus lente au début avec les cioccolattini, se relève le second jour pour atteindre un total sensiblement égal à celui que donne le tannate en poudre.

Par les fèces, l'élimination varie du 8 au 15 %. Ainsi donc, 85 à 92 % de la quinine ingérée sont absorbés.

Le professeur Vincenzo Cervello étudie l'état de conservation des cioccolattini après un an et le trouve parfait. L'analyse de ces mêmes cioccolattini lui permet de trouver des quantités de quinine qui varient entre 24 et 26 centigrammes. Le déchet de 4 à 6 centigrammes de quinine s'est très vraisemblablement produit pendant l'analyse. Les objections élevées contre l'usage des chocolatines sem-

blent donc victorieusement réfutées par les expériences de laboratoire. Nous verrons maintenant si les observations cliniques ont affirmé la valeur thérapeutique du tannate de quinine d'une façon indiscutable.

CHAPITRE II

VALEUR PROPHYLACTIQUE. — Dans les années 1904 et 1905, 258 enfants furent soumis à un traitement préventif. Tous ces enfants vivaient dans des localités palustres. On leur administra chaque jour une demie ou une chocolatine entière du mois de juillet au mois d'octobre. Un seul fut atteint de fièvres paludéennes, soit l'infime proportion de 0,4 %.

Le Dr Polettini, à Vigasio-Verona, parvient à préserver de la malaria les 48 enfants qu'il traite préventivement, tandis que dans la même localité, sur les 95 enfants qui ne sont pas soumis à la quininisation, 48 sont atteints de fièvres.

Tous les médecins déclarent à l'envi qu'aucun de leurs petits malades ne fit de difficulté pour accepter les chocolatines, et que nombre d'entre eux les réclamaient avec autant d'avidité que s'il se fut agi de *bonbons*. A aucun moment, la médication ne fut cause du moindre trouble digestif ou nerveux.

En 1906, la cure préventive s'étendit à 432 enfants. La moitié d'entre ce nombre était composée par de petits

paludéens dont quelques-uns présentaient des signes manifestes de cachexie palustre, grosse rate, anémie, entérite chronique. Leur âge variait de 1 à 5 ans. Sur ce nombre, 7 ou 8 seulement furent atteints par les fièvres intermittentes.

Ainsi donc, sur 690 enfants qui vécurent pendant la saison dangereuse des années 1904-05 et 1906 dans des régions désolées par le paludisme, grâce à une ou à une demi chocolatine par jour (les nourrissons seuls n'en prenaient que la moitié d'une tous les deux jours), on parvint à abaisser la morbidité palustre au 1 % ! Et ces résultats merveilleux ont été obtenus sans gros sacrifices d'argent, puisque la chocolatine revient à 8 centimes à l'Etat et peut être vendue au public 10 centimes ! !

CHAPITRE III

VALEUR THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES PETITS ENFANTS. — En 1904-1905, 428 paludéens aigus furent traités par le tannate de quinine. La médication n'échoua que dans 9 cas (2,10 %). Et, d'ailleurs, dans ces cas, elle n'avait pu être suivie avec toute la régularité nécessaire, car deux des malades refusèrent de prendre les chocolatines, un troisième les vomissait (fait absolument exceptionnel). Dix autres insuccès peuvent être attribués à la faiblesse des doses administrées.

Le nombre des récidives s'éleva à 43, soit 10 % environ. Plusieurs d'entre elles sont imputables à un traitement prématurément interrompu et non suivi par l'usage quotidien de doses prophylactiques. Ainsi, alors que, en 1904-1905, le Dr Polettini a 31 récidives sur 31 malades traités, en 1906 aucun des 15 malades ne présente de récidive. Instruit par l'expérience, il avait continué plus longtemps l'administration de la quinine.

Plusieurs observations relatent que les troubles dyspeptiques et diarrhéiques qui accompagent avec une si grande fréquence les accès de fièvre palustre, ont cédé au seul trai-

tement par les chocolatines. Dans tous ces cas, le diagnostic de paludisme était évident. Dans 31 cas — 13 du Dr Flamini, 3 du Dr Parruchi, 2 de F. Celli, 8 du Dr Cogiati, 5 du Dr Ferraresi, l'examen du sang vint confirmer la diagnose.

En 1906, le nombre des enfants atteints de fièvres intermittentes, soignés par les chocolatines fut de 736. Pour 109 d'entre eux, on recueillit leur observation complète avec courbe de température et nombre quotidien de chocolatines administrées. Dans 60 cas, l'examen du sang fut positif et cette constatation suffirait à valider tous les autres diagnostics si cela était nécessaire.

Mais les signes cliniques, au dire du professeur Concetti qui a collationné ces observations, étaient suffisamment évidents pour affirmer à une exception près, toutefois, que la série de malades qui nous occupe était entièrement composée de paludéens. 19 cas seulement furent rebelles au traitement. Ce chiffre devrait être légèrement réduit si l'on ne veut mettre au passif du tannate que les insuccès qui ne sont imputables qu'à lui seul. Dans un cas, il s'agissait vraisemblablement de fièvre typhoïde et les injections de bichlorhydrate de quinine elles-mêmes furent sans action sur la température : la défervescence se fit en lysis au bout de trois semaines.

Dans trois cas, on note que la dose employée fut insuffisante, dans 6 que les enfants refusèrent de prendre le médicament et dans 6 autres il existait une intolérance gastrique absolue pour tous les sels de quinine.

Un seul cas de mort est signalé : il s'agissait d'une fillette de 18 mois atteinte de cachexie palustre.

Sur les 717 enfants guéris de leurs fièvres, 56 seulement eurent des récidives, à plus ou moins longue échéance. Concetti estime que plusieurs auraient certainement pu être évitées avec un traitement plus prolongé, et l'absence de récidives parmi les malades du Dr Polettini vient puissamment corroborer ses dires.

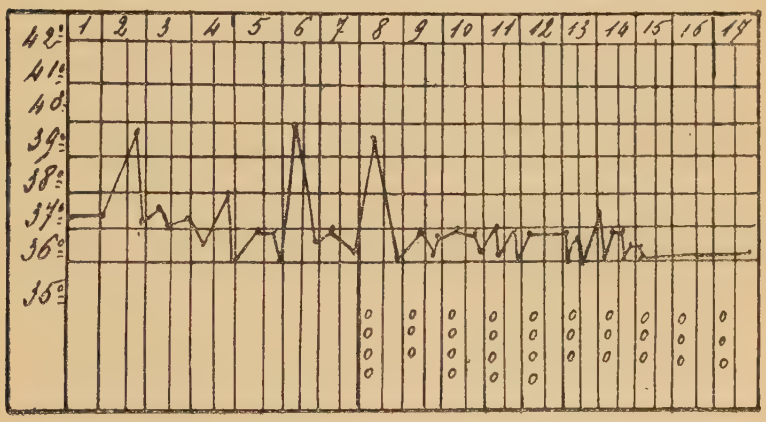
Dans 117 observations, il est fait état de la rapidité avec laquelle la quinine a agi. Chez 25 malades, l'action fut extrêmement rapide et les accès ne reparurent plus après l'ingestion d'une seule dose.

Dans 29 cas, un seul accès survient après que le traitement a été institué, dans 30 cas, on en note deux, et enfin dans 26 cas, les accès, tout en diminuant d'intensité à chaque nouvelle apparition, ne cèdent complètement qu'après quelques jours (de 6 à 8 en moyenne).

Nous reproduisons quelques courbes de température empruntées au mémoire du professeur Concetti, ainsi que brièvement résumées les observations qui les accompagnent. Chaque chocolatine administrée est représentée par un cercle.

OBSERVATION N° 4 (Clinique Infantile de Rome).

Enfant de six ans atteint de fièvre tierce depuis le 15 mai 1906. Entre à la clinique le 1er juin. Grosse rate. Dans le sang, parasites de la tierce. Sort guéri le 27 juin. Fièvre et parasites ont disparu.



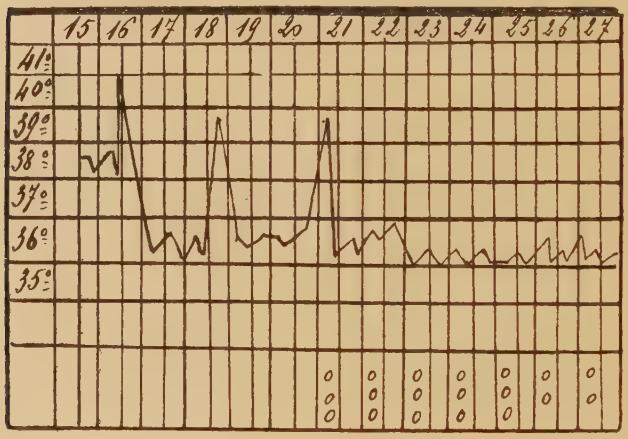
OBSERVATION N° 5 (Ibid.).

Fièvres à type irrégulier depuis septembre 1905. Entre à la clinique du 15 avril au 9 mai 1906. Teint terreux, gros foie, grosse rate.

Hématuries = 3.232.000.

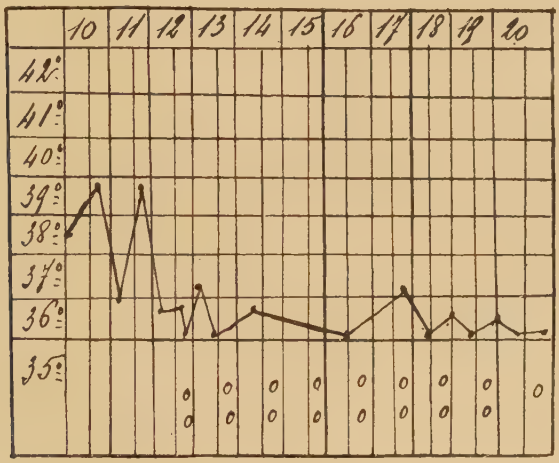
Leucocytes = 6.600.

Examen du sang positif les 16, 17, 18 avril.



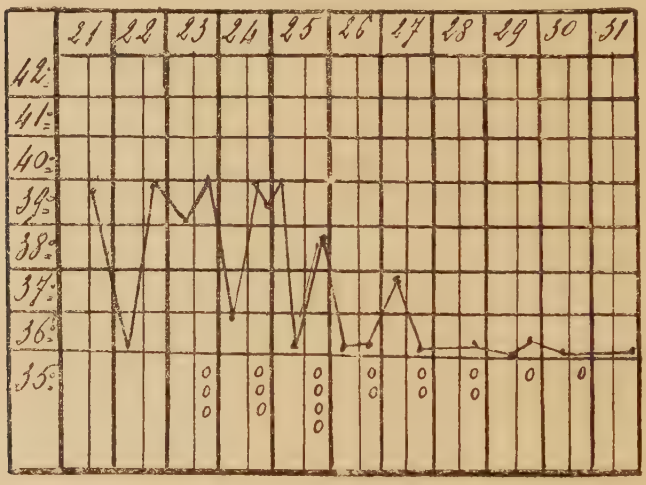
OBSERVATION N° 11 (Ospedale Bambino Gesu. — Roma. — Docteur Cagiati).

Enfant de quatre ans et demi. Histoire inconnue. Grosse rate. Plasmodium falciparum dans le sang. Séjour à l'hôpital du 10 au 20 septembre 1906.



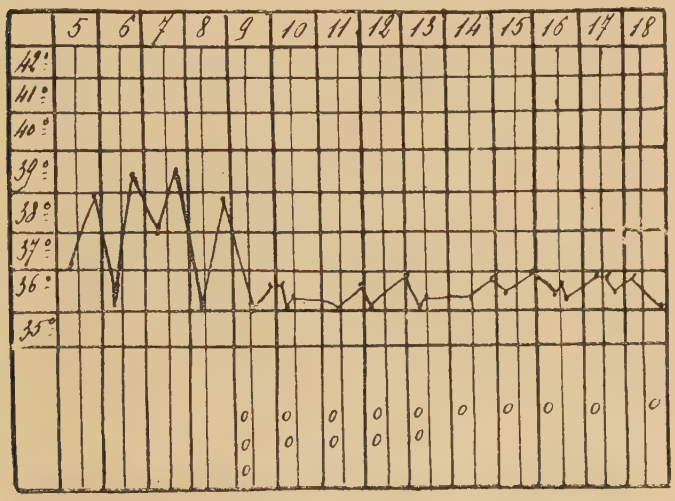
OBSERVATION N° 12 (Ibidem).

Enfant de cinq ans admis à l'hôpital le 21 septembre. Atteint de paludisme avec grosse rate et de nombreux parasites. Plasmodium falciparum dans le sang.



OBSERVATION N° 13 (Ospedale di Grosseto. — Docteur Caselli).

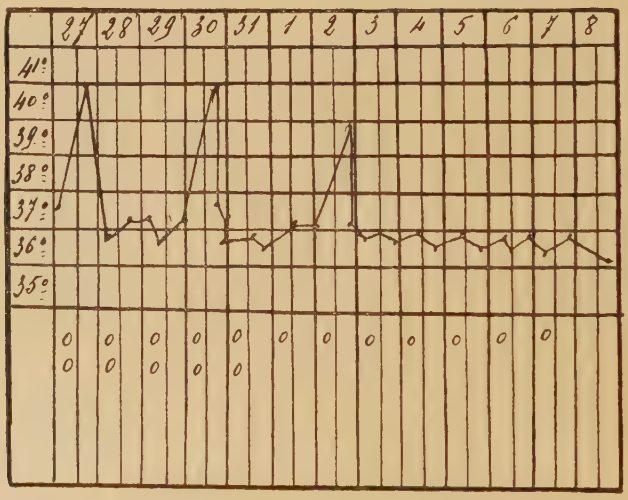
Sept ans. Atteint de fièvre quotidienne depuis août 1905. A pris de la quinine irrégulièrement et sans succès. Entre à l'hôpital le 5 octobre. Examen du sang : Plasmodium falciparum.



OBSERVATION N° 16 (Docteur Pozzili, Tivoli).

Fillette de deux ans. A toujours habité une localité palustre et y contracta l'infection alors qu'elle était au sein. Emmenée dans une localité salubre, elle y guérit. On la ramène ensuite dans son lieu de naissance où elle est reprise par les fièvres.

Type de la quarte, grosse rate, anémie, bronchite. Dans le sang, plasmodium malariae. On la traite avec les chocolatines, la fièvre cède.



Nous n'avons pas pu consulter de statistiques pour les années 1907 et 1908. Néanmoins, par les communications du Dr Savas, de Grèce, des frères Sergent, d'Algérie, nous voyons que tous ceux qui ont eu l'occasion d'utiliser les chocolatines proclament leur grande efficacité contre le paludisme.

Le Docteur Savas écrit : « Les enfants étaient charmés des chocolatines et les prenaient avec grand plaisir. Nos impressions en furent tellement favorables que je m'empressai d'en recommander l'adoption au Conseil supérieur sanitaire du gouvernement pour le traitement et la prophylaxie de la malaria des petits enfants. Nos impressions sur l'emploi de l'euquinine ne sont pas favorables, non seulement parce qu'elle est plus difficilement prise que les *cioccolattini*, mais aussi parce qu'elle s'est montrée moins efficace. En considérant encore que le prix de l'euquinine est bien plus élevé que celui du tannate de quinine, on peut se dire que son emploi pour le traitement du paludisme chez les enfants ne saurait prendre un grand essor. »

Les frères Sergent déclarent « que les chocolatines sont fort bien acceptées des jeunes enfants ».

Et l'efficacité des chocolatines fut confirmée d'une façon éclatante par la motion que, dans sa séance du 3 mai 1907, l'Académie de Médecine de Rome vota et fit transmettre par le professeur Bacelli aux pouvoirs publics :

« Après lecture des communications des professeurs A. Zeri et L. Concetti sur l'efficacité du tannate de quinine sous forme de chocolatines contre le paludisme des en-

fants. L'Académie émet le vœu que le gouvernement du royaume vulgarise l'usage de cette préparation pour le traitement des enfants pauvres, dans les conditions où il fait bénéficier les adultes des autres préparations de quinine.

CHAPITRE IV

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

A) *CHEZ LES ADULTES.* — Le tannate de quinine a présenté une action aussi favorable que chez les enfants. Le professeur Zeri a publié à cet égard une série de 33 observations avec guérison indiscutable dans chacun des cas. Le tannate ne répondra cependant jamais chez eux qu'à de rares indications.

Sa faible teneur en alcaloïde exigerait, en effet, l'administration de doses élevées, parfois 7 et 8 gr., et qui par leur seule masse pourraient causer des troubles digestifs. On pourra cependant l'employer avec avantage dans les cas d'intolérance pour les autres sels de quinine ainsi que nous allons le voir.

B) *DANS L'HÉMOGLOBINURIE PALUSTRE.* — Dans aucun des 1426 cas traités pendant les années 1904-1905-1906 par le tannate de quinine, on n'avait vu survenir d'hémoglobinurie. Aussi plusieurs auteurs l'essayèrent-ils contre cette complication.

En 1906, le professeur CELLI a publié 5 cas d'hémoglobinurie traités et guéris par les chocolatines.

Dans le *premier cas* observé par le Docteur POLETTINI, il s'agit d'un enfant de sept ans, paludéen à deux ans, qui a, le 20 octobre 1906, un accès avec vomissements, faiblesse extrême, *hémoglobinurie*. Plasmodium falciparum dans le sang. On lui donne — per os — 1 gr. 20 de bisulfate qu'il vomit. Une injection de 0 gr. 50 de bichlorhydrate augmente l'hémoglobinurie.

Le 21, une nouvelle injection rend l'hémoglobinurie plus intense encore. Le soir, on lui donne des chocolatines et pendant trois jours il prend la dose quotidienne de 7 chocolatines que l'on abaisse jusqu'à cinq pendant les quatre jours qui suivent, puis à quatre pendant deux jours et à trois jusqu'au 15 novembre.

Le premier jour, les urines sont plus claires et ne tardent pas à redevenir normales. Le 22, les parasites disparaissent et ni la fièvre, ni l'hémoglobinurie ne se reproduisent.

Le *deuxième cas*, emprunté au professeur MEMMI (Grosseto), concerne un homme de vingt-cinq ans, bien portant antérieurement et qui présente son premier accès palustre le 28 octobre 1908, avec urines très foncées. Il prend 1 gr. de sulfate de quinine et ses urines deviennent absolument noires. Elles se maintiennent dans cet état pendant tout le temps que la quinine lui est administrée.

Entre à l'hôpital où on lui donne 1 gr. de sulfate de quinine.

Hémoglobinurie.

Plasmodium falciparum dans le sang.

La suppression de la quinine fait disparaître l'hémoglobinurie, mais la fièvre persiste. On parvient à la couper avec le tannate de quinine sans que l'hémoglobinurie se reproduise.

Le *troisième malade*, âgé de vingt-trois ans, était traité par le Docteur PISTOI (Talamone), pour des fièvres de type tierce à l'aide d'injections alternées de bichlorhydrate de quinine (1 gr.) et de cacodylate

de soude, sulfate de strychnine et de fer. La fièvre se maintenait élevée : 39°5-40°. Le 26 janvier 1907, il a une *hémoglobinurie* grave avec tendance au collopsus. On suspend la quinine. La fièvre persiste et les accès deviennent même plus sérieux, la température atteignant 40°7. — Le malade, vers la mi-février, demande à reprendre de la quinine. 30 centigr. de bichlorhydrate par la voie buccale provoquent une nouvelle hémoglobinurie. On lui donne alors deux chocolatines par jour, une le matin et une le soir ; la fièvre et l'hémoglobinurie disparaissent. Guérison.

Le *quatrième cas*, du Docteur AGAMENONE, concerne un homme de quarante-trois ans qui avait déjà été atteint de fièvres intermittentes trois années auparavant. Il fut soigné à l'aide d'injections d'antipyrine et de décoctions de quinquina, car l'administration de la quinine avait été immédiatement suivie d'hémoglobinurie.

Après guérison, il retourna dans la campagne romaine. Il ne peut faire de cure préventive, car deux comprimés de quinine (40 centigr.) suffisent à provoquer l'hémoglobinurie.

En 1905, atteint à nouveau de fièvres, il est obligé de se soigner avec la décoction de quinquina.

Le 15 juillet 1906, il a un accès de fièvre qui revient plus violent, 40° le 17 on lui donne par la voie buccale 1 gr. de bisulfate, et par la voie hypodermique, 1 gr. de bichlorhydrate. Dans l'après-midi, on constate une hémoglobinurie intense. Le 18, on lui donne quatre chocolatines (1 gr. 20 de tannate). Le 19 et le 21, les accès reprennent, mais avec moins d'intensité (38° et 37°4). Ce furent les derniers. A partir du 21, l'hémoglobinurie cessa.

Il prit la dose quotidienne de quatre chocolatines pendant dix jours, de trois pendant les quatre jours qui suivirent, et on arriva progressivement à la dose d'une chocolatine et demie que l'on continua encore douze jours, sans que la fièvre ou l'hémoglobinurie se soient reproduites.

Le *cinquième cas* est emprunté au Docteur TOSTI. Il s'agit d'un enfant de huit ans, qui fut atteint de fièvres intermittentes pour la première fois en août 1906. Il eut, à la même époque, de l'hémoglobinurie à la suite de l'absorption de 1 gr. de sulfate de quinine. On

le soigne alors avec les chocolatines et il en consomme deux boîtes, soit 6 gr. de tannate, sans qu'il présente à nouveau de l'hémoglobinurie. Les fièvres ayant disparu, la mère le ramène dans les marais Pontins, sans continuer l'usage des chocolatines.

Vers la fin du mois de décembre, les fièvres reparaissent et l'état semble tellement grave à TOSTI qu'il n'hésite pas à injecter 1 gr. de chlorhydrate (selon la formule de GAGLIO) ; l'hémoglobinurie se produit aussitôt après l'injection et l'enfant meurt dans la nuit.

Ce cas n'est que trop illustré malheureusement par le déplorable résultat obtenu en substituant au tannate bien toléré un sel de quinine plus soluble.

L'action favorable du tannate de quinine contre l'hémoglobinurie chez les Paludéens fut également confirmée en 1908 par six observations publiées par le Dr Pericle Pozelli.

Onze seuls cas ne peuvent certainement établir d'une façon indiscutable le rôle anti-hémolytique du tannate de quinine. Mais ne peut-on pas admettre avec quelque vraisemblance, qu'introduit dans le sang sous forme de tannates — de soude ou d'albumine — le tannin puisse, comme les lécithines, la cholesterine, l'oxyde de fer hydraté colloïdal et même le chlorure de calcium, exercer une action inhibitrice sur les phénomènes hémolytiques. Dans cette hypothèse, il pourrait neutraliser l'action de la quinine en tant que cause adjuvante du mécanisme qui produit l'hémolyse (Celli). Ainsi la vue de l'esprit à laquelle avait obéi Berzelius en préparant le tannate de quinine, aurait doté la thérapeutique d'un produit des plus utiles et qui per-

mettrait d'éviter un des plus graves inconvénients de la médication quinique.

Stockvis n'a-t-il pas dit : « que, du moins, dans nos colonies d'Orient, l'usage du tannate de quinine n'a jamais été suivi jusqu'ici d'hématurie » ?

CONCLUSIONS

1° Quoique insoluble, le tannate de quinine est absorbé grâce à l'action de la bile et des sucs pancréatique et intestinal, dans les mêmes proportions que les autres sels de quinine.

2° Sa lente élimination permet par accumulation de doses, d'introduire dans l'organisme une quantité de quinine suffisante pour obtenir des effets thérapeutiques énergiques.

3° La lenteur de son absorption le contre-indique absolument en cas d'accès pernicieux.

4° De faible action sur le tube digestif et le système nerveux, il est facilement toléré par les personnes délicates atteintes de troubles gastro-intestinaux ou d'idiosyncrasie pour les autres sels de quinine.

5° Son insipidité absolue, lorsqu'il est administré sous forme de chocolatines, le fait facilement accepter des enfants.

6° Il est donc formellement indiqué pour la prophylaxie et le traitement du paludisme chez les enfants.

7° Les observations recueillies depuis 1904 démontrent

que c'est un des moyens les plus efficaces dont nous disposions pour combattre le paludisme.

Vu : *Le Président de Thèse* :
DEBOVE.

Vu : *Le Doyen*,
D. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Agostino Carducci, *Professeur*. — Le emoglobinurie da chinina in individue affetti da terzana primaverite e da quartana. (*In atti Societa Per gli Studi della Malaria*. 1907. T. VIII).

O. Cassagrandi, — La malaria nella provincia di Cagliari nel 1907. (*In atti S. P. S. M.* 1908).

A. Celli. — Ricerche epidemio logiche e profilatichi. (*In atti S. S. M.* Années 1900 à 1908). (*Bulletino Roma*, 1906, nº 13).

— Il tannato di chinina in casi di intollerenza anche emoglobinurica dei preparati chinini solubili in aqua. (*Atti S. S. M.* 1907).

Vincenzo Cervello. — Sul valore terapeutico dei cioccolatini al chinino de stato. (*In atti S. P. S. M.* 1906).

Comby. — La quinine chez les enfants. (*Médecine Moderne*, 17 avril 1895).

Luiggi Concetti. — Il tannato di chinina sotto forma di cioccolatini nel terapia e profilasse della Malaria infantile. (*In atti S. P. S. M.* 1907).

Mario Flamini. — L'assorbimento del tanato di chinina nei bambini ed il suo uso profilassico e terapeutico nella Malaria infantile. (*Atti S. P. S. M.* 1906).

— A proposito d'alcuni ricerche sul tannato di chinina e sui cioccolatini al tannato di chinina. (*Atti S. P. S. M.* 1907).

G. Gaglio. — Si e cioccolatini di tannato de chinina rappresentano una preparazione ragionale per la somministrazioni della chinina (*In atti S. P. S. M.* 1906).

— Tolleranza per il tannato di chinina. (*In atti S. P. S. M.* 1907).

Luigi Giordani. — Un podi Storia sul tannato di chinina. (*In atti S. P. S. M.* 1908).

M. Gioseffi. — L'infezione malaria nell' eta infantile. — Osservazione statistico cliniche. (*In revista di clinica Pediatrica.* Maggio 1908. Fasc. V. Vol. XI).

Battista Grassi. — Studi di uno zoologico sulla Malaria. Rome, 1900.

Jacoangeli. — Sull' assorbimento della chinina in forma di tabloidi. (*In atti P. S. M.* 1904).

Laveran. — Traité du Paludisme. Paris, 1907.

— Instruction de l'Académie de Médecine pour la prophylaxie du Paludisme. Paris, 1900.

Filippo Mariani. — Sull assorbimento e sull' eliminazione della chinina e di Sui Sali. (*In atti S. P. S. M.* 1903).

Martinotti. — Tannato di chinina secundo una nuova formula. (*In atti S. P. S. M.* 1908).

P. Mazzitelli. — Sul valore terapeutico dei cioccolatini al tannato di chinina. (*In atti S. P. S. M.* 1906).

F. Mercanti et Pasquini. — Di una estessa remfizioni malarica nel territorio di Brozzo (Firenze). (*In atti S. P. S. M.* 1908).

Guido Nardelli. — Osservazione cliniche sul tannato di chinina. (*In atti S. P. S. M.* 1908).

Polettini. — La Malaria nel Veronese. (*In atti S. P. S. M.* 1903).

G. Pouchet. — Précis de pharmacologie et de matière médicale. Paris, 1907.

Pericle Pozzili. — I cioccolattini di chinina nella idiosyncrasia chinina con emoglobinuria. (*Atti S. P. S. M.* 1908).

Constant Savas. — La malaria en Grèce pendant l'année 1907 et l'œuvre de la ligue anti-malarienne. (*In atti S. P. S. M.* 1908).

Stockvis. — Leçons de Pharmacothérapie. T. III. 1905.

G. Tanret. — Contribution à l'étude de la gentiane. (*Thèse Paris*, 1905).

Agenore Zeri. — Sulla efficacia terapeutica del tannato di chinina. (*Atti S. P. S. M.* 1907).

Edm. et Etienne Sergent. — Etudes épidémiologiques et prophylactiques du Paludisme. VI^e^ campagne en Algérie (*In Atti S. P. S. M*, 1907).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

Historique 15

Première Partie :

Chapitre I. — Propriétés physiques 21

Chapitre II. — Caractères physiques 23

Chapitre III. — Action physiologique 26

Deuxième Partie :

Chapitre I. — Posologie 33

Chapitre II. — Valeur prophylactique 38

Chapitre III. — Valeur thérapeutique chez les enfants.. 40

Chapitre IV. — Valeur thérapeutique :

a) Chez les adultes

b) Dans l'hémoglobinurie palustre 51

Conclusions 57

Bibliographie 59

Imprimerie spéciale de la Librairie H. CHACORNAC et M. DOUTAUT, 9 rue de l'Eperon Paris